



Efficacité du bortezomib dans la maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall

Camille Cohen

► To cite this version:

Camille Cohen. Efficacité du bortezomib dans la maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01219942>

HAL Id: dumas-01219942

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219942>

Submitted on 23 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 52

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Efficacité du bortezomib dans la maladie des dépôts
d'immunoglobulines monoclonales de type Randall

Présentée et soutenue publiquement
le 4 juin 2015

Par

Camille COHEN

Née le 31 juillet 1986 à Courcouronnes (91)

Dirigée par M. Le Professeur Bertrand Arnulf

Jury :

M. Le Professeur Bertrand Knebelmann..... Président

Mme Le Docteur Marie-Alexandra Alyanyakian

M. Le Professeur Frank Bridoux

M. Le Professeur Olivier Hermine



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS :

A Bertrand Arnulf, pour avoir été l'initiateur ce travail, et avoir accepté de le diriger. Tu m'as donné, avec Jean-Paul Femand, le goût pour l'étude des interactions entre le rein et les gammopathies monoclonales.

A Bertrand Knebelmann, pour m'avoir donné le goût de la néphrologie, pour les discussions scientifiques et médicales et pour l'encadrement au long cours. Tu m'as confirmé qu'il était possible de travailler comme je l'espérais, en alliant la clinique et la recherche scientifique. Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

A Frank Bridoux, pour m'avoir aidé et supporté dans l'écriture de l'article, et pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'espère que ce travail est le premier d'une longue série!

A Olivier Hermine, pour m'avoir accepté en tant que néphrologue dans le monde de l'hématologie, pour la vivacité et l'intelligence des discussions scientifiques avec toi. J'espère pouvoir continuer, avec ton aide, à créer des liens entre l'hématologie et la néphrologie.

A Marie-Alexandra Alyanyakian, pour avoir accepté d'être dans mon jury, pour ton aide dans l'interprétation des examens biologiques, et ta motivation dans la mise en place de projets communs.

A mes maitres en médecine, pour m'avoir transmis leur passion et leur savoir : Olivier Fain, Vincent Audard, Philippe Grimbert, Francesco Santoli, Dominique Joly, Felipe Suarez, Dany Anglicheau et Christophe Legendre.

A Khalil, pour toutes les discussions, sérieuses et moins sérieuses, et qui va peut être enfin goûter aux fricassées de ma grand-mère.

A tous les médecins qui ont marqué ma formation : Arsène Mekinian, Philippe Rémy, Raphael Szalat, Stéphanie Harel, Thomas Stehlé, Aurélie Hummel, Aude Servais, Marianne Delville, Clémentine Rabaté, Frank Martinez, Anne Scemla, Alexandre Loupy, Renaud

Snanoudj, Rebecca Sberro-Soussan, Morgane Cheminant, Etienne Paubelle, Julien Lenglet, Lucile Couronne, Laurent Frenzel, David Sibon.

A tous mes copains d'externat et d'internat, Romain, Virginie, Florence, Fabrice, Jessica, Lise et Yohann pour tous les moments passés ensemble, les soirées, les sous colles...

A tous mes co-internes et amis, Emmanuel, Franck, Pierre Louis, Colombe, Adrien, Raphaël, que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat.

A mes parents, pour leur présence, leur soutien et leur amour.

A mes sœurs, pour avoir été près de moi toute ma vie.

A Nona, pour toute la fierté qu'elle va éprouver le jour de cette thèse.

A Anne, pour avoir été près de moi toutes ces années, pour ton soutien, ton amour et ton intelligence, et tes nombreuses corrections d'orthographe et mise en page !

LISTE DES ABBREVIATIONS

BIP : Binding immunoglobulin protein

DFGe : DFG estimée

dFLC : differential free light chain, différence entre le taux de la chaîne légère impliquée et de la non impliquée

GBM : glomerular basement membrane : membrane basale glomérulaire

HC : chaîne lourde

HCDD : heavy chain deposition disease, maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales à chaînes lourdes

HDM/ASCT : haute dose de melphalan avec autogreffe de cellules souches

Ig : immunoglobulines

LC : chaîne légère

LCDD : light chain deposition disease, maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales à chaînes légère

LHCDD : light and heavy chain deposition disease, maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales à chaînes légère et lourdes

MDIM : maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales.

MEC : matrice extracellulaire

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

TMB : tubular basement membrane : membrane basale tubulaire

VGPR : very good partial response : très bonne réponse partielle

SOMMAIRE

I HISTORIQUE ET DEFINITION.....	6
II PHYSIOPATHOLOGIE	7
2.1. Structure des immunoglobulines.....	7
2.2. Anomalies structurales des parties variables des chaînes légères	8
2.3. Anomalies structurales des chaînes lourdes dans les HCDD	9
2.4. Relations entre fibrose mésangiale et Ig monoclonale dans la MDIM	9
III LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION RENALE (MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF RENAL SIGNIFICANCE : MGRS).....	10
3.1. Définition	10
3.2. Evolution et traitement: données de la littérature.....	12
IV RATIONNEL DE L'UTILISATION DU BORTEZOMIB DANS LES MDIM	13
4.1. La voie du protéasome :	13
4.2. Rôle du protéasome dans le contrôle de la prolifération cellulaire	16
4.3. Mode d'action du bortezomib	16
V EFFICACITE DU BORTEZOMIB DANS LA MALADIE DES DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONAUX DE TYPE RANDALL.....	18
5.1. Méthodes	18
5.2.1. <i>Patients</i>	18
5.2.2. <i>Etude anatomopathologique</i>	21
5.2.3. <i>Analyses hématologiques et immunologiques</i>	21
5.2.4. <i>Analyses statistiques</i>	22
5.2. Résultats	22
5.2.1. <i>Données initiales rénales et hématologiques</i>	22
5.2.2. <i>Atteintes extra-rénales</i>	24
5.2.3. <i>Données de pathologie rénale</i>	25
5.2.4. <i>Schémas de traitement</i>	28
5.2.5. <i>Toxicité liée au traitement</i>	29
5.2.6. <i>Réponse et évolution</i>	29
VI DISCUSSION	34
VII CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE	39
RESUMES ET MOT CLES	44
Résumé français	44
Abstract:	44

I HISTORIQUE ET DEFINITION

La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MDIM) de type Randall est une complication rare des « dyscrasies plasmocytaires » ou proliférations monoclonales plasmocytaires. Elle est définie histologiquement par des dépôts linéaires non organisés d'immunoglobulines monoclonales le long des membranes basales, rouge Congo négatifs. La microscopie électronique confirme des dépôts poudreux, ponctués, au niveau des membranes basales tubulaires ou glomérulaires.

Les premières descriptions de cette pathologie datent de la fin des années 1950, où ont été décrites des lésions de glomérulosclérose nodulaire survenant chez des patients non diabétiques et atteints de myélome (1, 2). C'est en 1976 que Randall et Antonovych ont défini le terme « maladie des dépôts de chaînes légères monoclonales », mettant en évidence la présence de dépôts de chaînes légères monotypiques le long des membranes basales tubulaires (3, 4).

Comme l'amylose immunoglobulinique (amylose AL), la MDIM est une maladie systémique dans laquelle prédomine l'atteinte rénale, mais une atteinte cardiaque, neurologique ou hépatique peut se rencontrer. Au niveau rénal, les dépôts sont invariablement observés le long des membranes basales tubulaires, et fréquemment au niveau du mésangium, des membranes basales glomérulaires ou autour des myocytes artériolaires. Selon la composition des dépôts, 3 sous types de MDIM peuvent être individualisés : maladie des dépôts de chaînes légères monoclonales (LCDD), maladie des dépôts de chaînes lourdes monoclonales (HCDD), ou maladie des dépôts de chaînes légères et lourdes monoclonales (LHCDD) (5-10).

Les MDIM se manifestent habituellement sous la forme d'une insuffisance rénale progressive associée à des symptômes glomérulaires, avec un syndrome néphrotique dans la moitié des cas (6-8). De manière plus rare, les MDIM peuvent se manifester sous la forme d'une

insuffisance rénale lentement progressive sans protéinurie significative (11).

II PHYSIOPATHOLOGIE

A la différence de l'amylose AL, il y a une accumulation de matrice extra cellulaire (MEC) dans la MDIM. Les immunoglobulines impliquées dans la physiopathologie des MDIM ont donc probablement des propriétés physico-chimiques favorisant leurs dépôts, mais aussi la production de MEC réactionnelle.

2.1. Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont composées de 2 chaînes lourdes (HC) et de 2 chaînes légères (LC), chacune comprenant une fraction constante et une fraction variable (Figure 1). Les fractions variables sont responsables de la reconnaissance spécifique de l'antigène, alors que les fractions constantes sont reconnus par différents récepteurs et induisent différents signaux. Les LC sont composées d'une fraction constante (C_L), et d'une fraction variable (V_L), et peuvent être de 2 isotypes : kappa ou lambda. Les HC possèdent également une fraction variable (V_H) et une fraction constante (C_H). En revanche, il existe 9 isotypes de HC : μ , $\alpha 1$, $\alpha 2$, δ , ϵ , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$, définissant les classes d'Ig : IgM, IgA1-2, IgD, IgE, IgG1-4. Leurs fractions constantes comprennent 3 (IgG, IgA et IgD) ou 4 (IgE et IgM) domaines (C_H1-4). Les Ig normales présentent une grande variabilité structurale, principalement due à celle des chaînes légères. Cela est lié à la grande diversité des épitopes à reconnaître. Les fragments variables des chaînes lourdes et des chaînes légères sont codés par différents gènes (V, D et J) qui se réarrangent lors de la différenciation lymphocytaire B. Les fractions variables des chaînes légères et lourdes sont regroupées en sous groupes, en fonction de leur homologie de séquence : 6 sous groupe pour V_H , 4 pour V_K , et 6 pour V_λ . Au sein de ces régions variables se trouvent 3 régions peptidiques de petites tailles et de variabilité encore plus grande,

appelées « complementary determining region » (CDR1 CDR2 et CDR3). Elles vont permettre la formation de 3 boucles qui vont constituer le site de fixation de l'antigène. Les Ig monoclonales sont secrétées par un seul clone plasmocytaire et présentent donc toutes les mêmes particularités structurales ainsi que le même point isoélectrique (même charge).

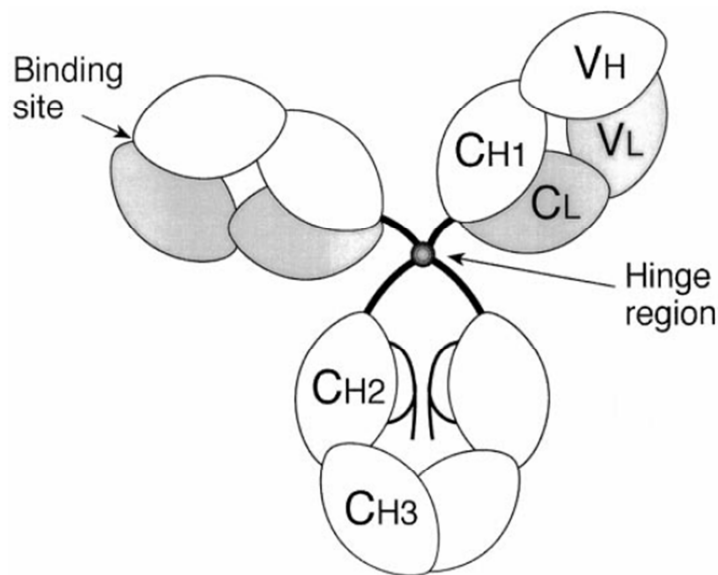


Figure 1 : schéma de la structure normale d'une immunoglobuline.

C_L : fraction constante de la chaîne légère, V_L : fraction variable de la chaîne légère, V_H : fraction variable de la chaîne lourde, C_{H1-2-3} : fractions constantes 1-2-3 de la chaîne lourde, Binding site : site de liaison à l'antigène, Hinge région : région charnière

2.2. Anomalies structurales des parties variables des chaînes légères

Il existe dans les MDIM et en particulier dans les LCDD une restriction isotypique. En effet, une chaîne κ est impliquée dans environ 2/3 des cas, avec une surreprésentation du sous groupe rare $V\kappa IV$ (12). Il a été montré que ce sous groupe possède une boucle CDR1 plus longue et des résidus hydrophobes. L'implication de ces modifications dans la pathogenèse de la LCDD est vraisemblable : il a été montré que des souris exprimant une LC $V\kappa IV$ provenant d'un patient atteint de LCDD, développent une maladie de type Randall (13). Même si l'étude d'un plus grand nombre de patients n'a pas permis de retrouver de motif récurrent, des résidus hydrophobes à des positions inhabituelles sont fréquemment retrouvés (14, 15).

D'autres études ont décrit une N-glycosylation anormale sur des LC ne présentant pas de résidus hydrophobes anormaux (12, 16). Cette N-glycosylation aberrante pourrait modifier l'équilibre de solubilité de la LC et orienter la réaction vers la précipitation et le dépôt.

2.3. Anomalies structurales des chaînes lourdes dans les HCDD

Il a été montré que la majorité des patients présentant une HCDD de type γ présentait une délétion du fragment CH1 (17). En physiologie, la chaîne lourde normale s'associe de manière post-transcriptionnelle avec la protéine chaperone BIP (Binding Ig protein) dans le réticulum endoplasmique. La chaîne légère se lie ensuite à la chaîne lourde et l'ensemble est transféré dans l'appareil de Golgi, avant sa sécrétion. Or, le site de liaison à BIP se trouve sur le domaine CH1 : lorsque celui-ci est délété, la chaîne lourde libre peut être sécrétée seule dans la circulation sanguine. Néanmoins la délétion de CH1 ne paraît pas suffisante pour expliquer la HCDD, et une implication de la région V_H semble nécessaire. En effet, dans la maladie des chaînes lourdes α ou γ , caractérisée par une prolifération lympho-plasmocytaire de la paroi intestinale, on retrouve une délétion constante de CH1, toujours associée à une délétion au moins partielle de V_H . Malgré ces modifications structurales, on n'observe jamais de dépôt de chaînes lourdes dans cette maladie. De plus, des modifications d'acides aminés dans les V_H provenant de 2 patients HCDD et induisant une modification de la charge et de l'hydrophobicité ont été rapportées (18, 19).

2.4. Relations entre fibrose mésangiale et Ig monoclonale dans la MDIM

Une étude in vitro suggère que les chaînes légères retrouvées chez les patients atteints de LCDD peuvent stimuler les cellules mésangiales et augmenter leur production de MEC (20). Cette étude montre également que cette sécrétion de MEC est dépendante du TGF- β . Une autre étude in vitro rapporte que la synthèse des protéines de la MEC (collagène IV, laminine et tenascine) par les cellules mésangiales était maximale après 72 h d'incubation avec les

chaînes légères (21). Néanmoins, les mécanismes moléculaires conduisant à la synthèse de MEC suite au dépôt d'une chaîne légère ou lourde d'Ig ne sont pas connus. De plus, des patients présentant des dépôts d'Ig monoclonales au niveau rénal, sans maladie rénale clinique associée ni fibrose mésangiale, ont été décrits, soulignant le fait que le dépôt n'est pas synonyme de pathogénicité (6).

III LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION

RENALE (MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF RENAL

SIGNIFICANCE : MGRS)

3.1. Définition

Les MDIM peuvent survenir à la suite d'une prolifération plasmocytaire ou lymphocytaire B symptomatique (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström) mais aussi suite à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou à un myélome indolent (7). Récemment le concept de gammapathie de signification rénale (MGRS) a été introduit pour souligner l'association causale entre Ig monoclonale sécrétée par un petit clone B et maladie rénale (22). En effet, une meilleure caractérisation de ces maladies rénales induites par les Ig monoclonales a nécessité la création de ce concept. Cela permet de souligner l'importance de traiter le clone plasmocytaire sous-jacent pour pouvoir améliorer la maladie rénale, et ce même en l'absence d'indication hématologique à un traitement (23). Les MGRS regroupent en particulier les amyloses immunoglobuliniques, les tubulopathies proximales secondaires à une chaîne légère monoclonale, les MDIM, les cryoglobulinémies de type 1 (Figure 2, Tableau 1).

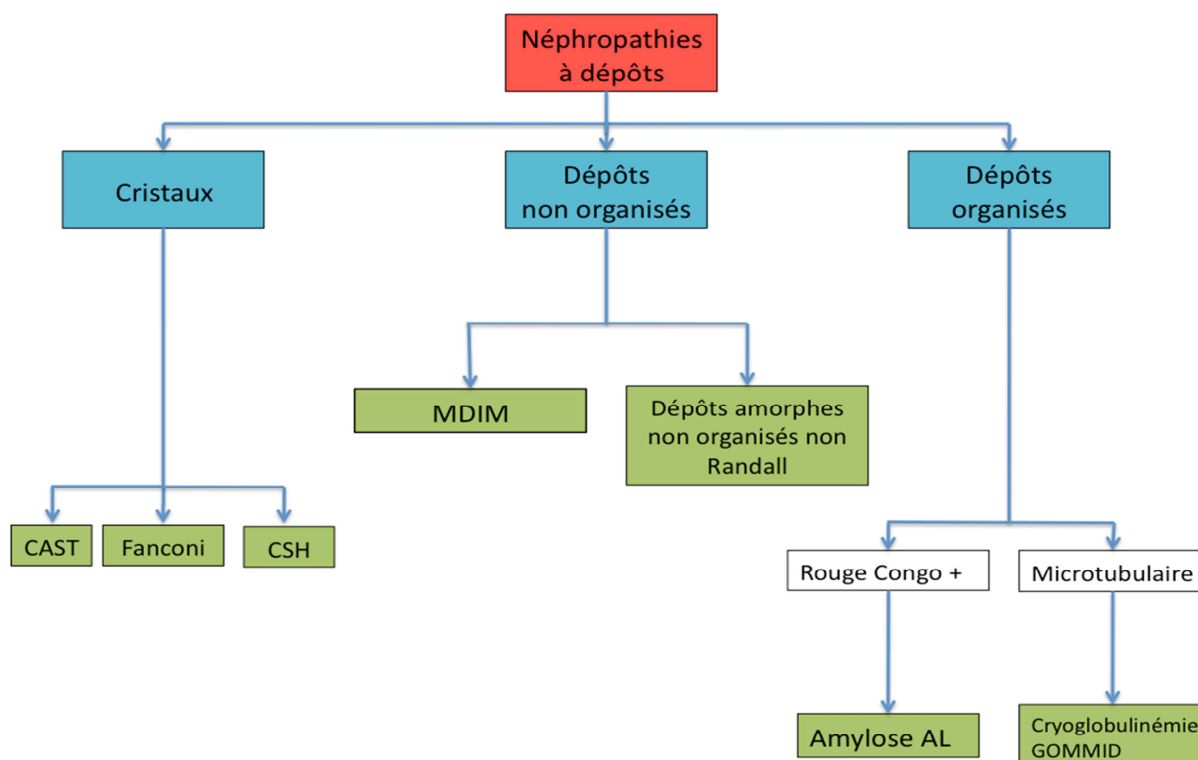


Figure 2 : Organigramme diagnostique des néphropathies à dépôts

Cristaux	Fibrillaires	Microtubulaires	MDIM	Autres
Néphropathie à cylindres myéломateux	Amylose AL	Cryoglobulinémie de type 1 et 2	LCDD	Glomérulonéphrite proliférative avec dépôts d'Ig monoclonales
Tubulopathie proximale à chaînes légères (avec ou sans syndrome de Fanconi)	Néphropathie fibrillaire non amyloïde	Glomérulonéphrite immunotactoides	LHCDD	Macroglobulinémie de Waldenström
Histiocytose à cristaux d'immunoglobulines		GOMMID	HCDD	

Tableau 1 : Classification des maladies avec dépôts ou précipitation d'Ig monoclonales

GOMMID : glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal Ig deposits ; LCDD : light chain immunoglobulin deposition disease, LHCDD : light and heavy chain immunoglobulin deposition disease, HCDD : heavy chain immunoglobulin deposition disease

3.2. Evolution et traitement: données de la littérature

Trois grandes séries ont à ce jour été publiées (6-8). Les caractéristiques démographiques des patients sont similaires dans les 3 séries, avec une prédominance d'hommes, fréquemment dans leur 6^{ème} décennie. Les données histologiques sont elles aussi comparables, et confirment la présence systématique d'un épaissement des membranes basales tubulaires, et de manière moins fréquente (60% des cas environ) d'une glomérulosclérose nodulaire. Le pronostic rénal et global de ces patients paraît mauvais, en particulier avant l'ère des nouvelles molécules efficaces dans le traitement du myélome. En effet, la série rapportée par Lin et al, comprenant 34 patients traités par des agents alkylants, retrouve une médiane de survie rénale et globale de 22 et 54 mois respectivement (6). Les résultats paraissent légèrement meilleurs dans la série rapportée par Nasr (Tableau 2), possiblement grâce à l'utilisation de nouveaux traitements du myélome chez quelques patients (7). Néanmoins, les schémas thérapeutiques utilisés dans ces séries sont très hétérogènes, et il paraît difficile de tirer une conclusion sur l'efficacité de telle ou telle molécule.

Il a aussi été montré qu'en l'absence de suppression efficace du clone sous-jacent, la récurrence sur le greffon de patients transplantés rénaux pour une MDIM survenait dans plus de 50% des cas (24-28).

Plus récemment, plusieurs groupes ont montré des résultats encourageant avec un traitement par melphalan haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (HDM/ASCT) (6-8, 29-32).

La prise en charge thérapeutique des MDIM reste donc mal définie, et à ce jour, le rôle des nouvelles molécules efficaces dans le myélome reste à démontrer. D'anecdotiques cas dans la littérature ont suggéré une efficacité de l'inhibiteur du protéasome, le bortezomib, sur le pronostic rénal et global de patients atteint d'HCDD (30, 33, 34).

	Pozzi <i>et al.</i>	Lin <i>et al.</i>	Nasr <i>et al.</i>
Période de l'étude	1972–2002	1982–2002	1992–2011
Nombre de patients	63	23	64
Type de MIDD (n)	62 LCDD, 1 LHCDD	12 LCDD, 6 HCDD, 5 LHCDD	51 LCDD, 7 HCDD, 6 LHCDD
Durée de suivi (mois)	Médiane 28	Moyenne 22	Moyenne 34 (médiane 25)
Patients atteignant l'IRCT durant le suivi (%)	57	48	39
Patients décédés durant le suivi (%)	59	43	32
Facteurs prédictifs de survie rénale en analyse multivariée	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine sérique basse au diagnostic • Age jeune 	Créatinine sérique basse au diagnostic	Créatinine sérique basse au diagnostic
Facteurs prédictifs de survie globale en analyse multivariée	<ul style="list-style-type: none"> • Age jeune • Absence de myélome multiple • Absence d'atteinte extra-rénale 	Créatinine sérique basse au diagnostic	Absence de lésion osseuse lytique

Tableau 2 : synthèse des résultats des principales études cliniques portant sur les MDIM

IV RATIONNEL DE L'UTILISATION DU BORTEZOMIB DANS LES MDIM

4.1. La voie du protéasome :

Une dégradation fonctionnelle des protéines est indispensable chez l'être humain. Les structures cellulaires étant reconstruites de manière permanente, l'homéostasie entre les voies anaboliques et cataboliques doit être maintenue. De plus, les protéines de mauvaise conformation, ou dysfonctionnant, doivent être reconnues et dégradées pour éviter une agrégation. En plus de ces fonctions « de ménage », la dégradation des protéines a un rôle régulateur important dans de nombreux mécanismes cellulaires. Il existe deux principales voies de dégradation des protéines, la voie des lysosomes et la voie du protéasome.

Pour éviter la dégradation de protéines essentielles, les mécanismes de dégradation doivent être contrôlés, tant sur le plan spatial que temporel. Un moyen de contrôler la protéolyse est la

compartimentation. L'action protéolytique peut être confinée à un compartiment intracellulaire entouré de membrane, comme les lysosomes, où le contrôle est exercé par le tri des vésicules. Une fois les protéines internalisées dans le lysosome, elles sont détruites par un mécanisme non sélectif. Une autre façon de contrôler la dégradation des protéines est l'auto-compartimentation (35, 36) qui implique le protéasome. D'un point de vue phylogénétique, plusieurs protéases, non apparentées en termes de séquences, ont convergées vers une architecture commune en tonneau permettant la formation d'un compartiment interne. Ce compartiment interne mesure plusieurs nanomètres de diamètre, et possède des sites actifs. L'accès à ces nano compartiments protéolytiques est réservé aux protéines mal conformées. Par ailleurs, ces protéases doivent être associées à une machinerie cellulaire capable de reconnaître, lier et déplier les protéines possédant un signal spécifique. Ces tâches sont réalisées par des complexes accessoires ou régulateurs, contenant invariablement des ATPases et faisant du mécanisme de dégradation protéique un processus énergie dépendant (37, 38). La nécessité de coopérer entre ces différentes sous unités a mené, durant l'évolution, à des complexes protéiques d'architecture commune (35). Chez les eucaryotes, le protéasome 26S correspond à l'association d'un cœur catalytique 20S et d'une unité régulatrice 19S.

Pour être orientées et reconnues par le protéasome (39), les protéines à dégrader doivent être ubiquitinylées. Ce processus est catalysée par 3 enzymes qui agissent de concert : E1 (enzyme d'activation), E2 (enzyme de conjugaison), et E3 (ubiquitine ligase). E1 va initier l'ubiquitinylation par l'adénylation des ubiquitines. Ensuite, l'ubiquitine est transférée de E1 à E2. E2 travaille en association avec E3 qui va médier le transfert de l'ubiquitine sur une lysine de la protéine cible (Figure 3). La formation d'une chaîne de poly ubiquitine va servir de signal de dégradation de la protéine cible.

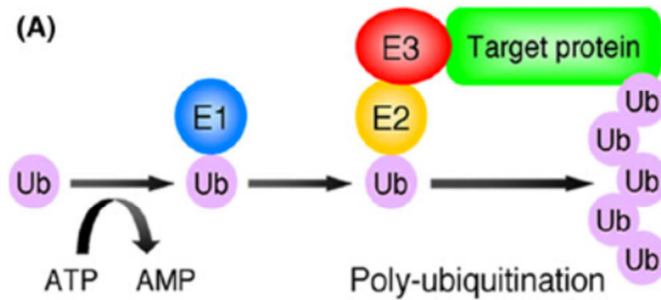


Figure 3 : Ubiquitinylation d'une protéine.

Ub : ubiquitine; ATP : adénosine triphosphate; ADP : adenosine monophosphate; E1 : enzyme d'activation ; E2 : enzyme de conjugaison, E3 : ubiquitine ligase.

Tiré de Fukasawa, *clin exp nephrol*, 2012

Ensuite, cette protéine marquée par la chaîne de poly-ubiquitine, va être adressée au protéasome 26S, qui va reconnaître les résidus lysines poly-ubiquitinylés (Figure 4). C'est la sous-unité régulatrice 19S qui permet de reconnaître les protéines poly-ubiquitinylées. La protéine va alors être dirigée vers la partie interne de la sous unité 20S, qui va permettre la dégradation de la protéine cible en peptides de 3 à 15 acides aminés, et libérer les ubiquitines (qui seront réutilisables par la suite). Les peptides libérés sont ensuite dégradés en acides aminés par des protéases cytosoliques.

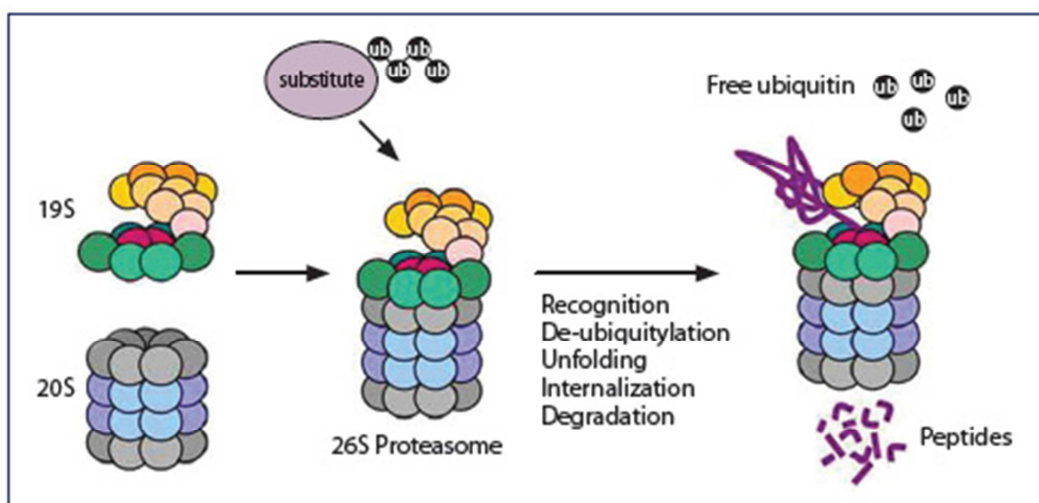


Figure 4 : Structure du protéasome 26 S.

Tiré de Marteijn et al. *Leukemia* 2006.

4.2. Rôle du protéasome dans le contrôle de la prolifération cellulaire

Il a été montré au début des années 2000, qu'un grand nombre de protéines nécessaires à la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire et de l'apoptose, était contrôlé négativement par la voie du protéasome (40, 41). La régulation du cycle cellulaire par la dégradation des cyclines et des cyclin-dependent kinases via le protéasome en est un exemple. Le protéasome a été impliqué dans l'induction, mais aussi dans l'inhibition de l'apoptose. Cet effet paradoxal semble être régulé par l'état prolifératif ou non d'une cellule, ainsi que par son micro environnement, et peut être le fait de la capacité du protéasome à dégrader des protéines pro ou anti-apoptotiques.

De manière intéressante, le protéasome est impliqué dans la dégradation d'I κ B α , inhibiteur de NF- κ B (42-44).

4.3. Mode d'action du bortezomib

Les facteurs de transcription de la famille des Nuclear Factor (NF)- κ B peuvent jouer un rôle important dans la pathogénie des hémopathies lymphoïdes (45). NF- κ B est un hétérodimère constitué de deux sous unités p50 et p65. L'association de NF- κ B avec I κ B α permet le maintien de NF- κ B dans le cytoplasme, et donc l'inhibition de son activité de facteur de transcription. La phosphorylation d'I κ B va induire sa dégradation par le protéasome, ce qui va permettre la translocation de NF- κ B dans le noyau, où il va exercer son rôle de facteur de transcription et activer des voies de prolifération et anti-apoptotique (Figure 5).

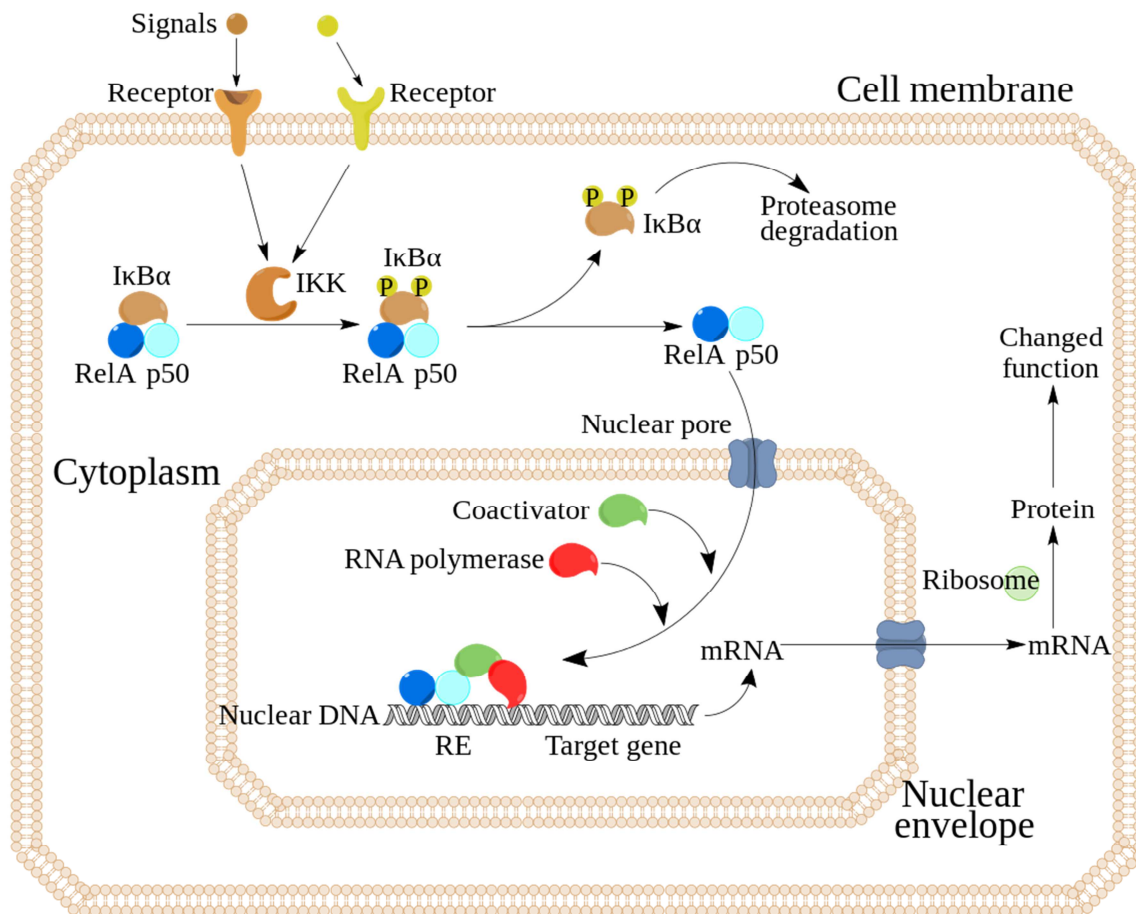


Figure 5 : Voie de transduction du signal NF-κB.

IκBα : inhibiteur κB; NFκB : nuclear factor κB, association de RelA et p50; IKK : IκB kinase

Dans le myélome multiple, il a été fréquemment retrouvé une augmentation de l'activité de NF-κB (46), associée à une augmentation de la survie des plasmocytes tumoraux. Il a ensuite été montré que le l'inhibiteur du protéasome PS-341 (bortezomib), inhibait la dégradation d'IκBα, permettant donc de maintenir l'inhibition de NF-κB et permettant la diminution de la prolifération des cellules tumorales et l'induction de l' apoptose (47).

Il existe donc un rationnel à l'utilisation d'un inhibiteur du protéasome dans le myélome multiple, et a fortiori dans toute gammopathie monoclonale avec retentissement clinique lié à l'Ig monoclonale.

L'utilisation du bortezomib dans le traitement des MDIM est donc logique physiopathologiquement mais son efficacité et sa tolérance n'ont pas été clairement évalués.

L'objet de mon travail de thèse a donc été de rapporter une large cohorte rétrospective de 49 patients atteints de MDIM, ayant été traités par des schémas à base de bortezomib, dans le but d'en évaluer l'efficacité et la toxicité.

V EFFICACITE DU BORTEZOMIB DANS LA MALADIE DES DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONAUX DE TYPE RANDALL.

5.1. Méthodes

5.2.1. *Patients*

Quarante-neuf patients adressés à 7 centres universitaires français ont été rétrospectivement analysés. Les critères d'inclusion sont: 1) diagnostic de MDIM confirmé histologiquement, défini par i) dépôts diffus linéaires d'immunoglobulines monoclonales le long des membranes basales des tubes distaux (MBT) rénaux, des membranes basales glomérulaires (MBG) et/ou autour des myocytes artériolaires en immunofluorescence (IF), ii) marquage positif uniquement pour la chaîne légère kappa ou lambda (LCDD), pour la chaîne lourde gamma ou alpha (HCDD), ou les deux (LHCDD), iii) dépôts électrons denses, ponctués et poudreux, en microscopie électronique quand disponible ; 2) patients ayant reçu au moins une cure d'un schéma à base de bortezomib, en première ligne ou en rechute.

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies au diagnostic, à la fin du traitement par bortezomib et au dernier suivi. Les définitions suivantes ont été utilisées : hypertension artérielle (HTA) : pression artérielle systolique >140 mmHg et/ou

pression artérielle diastolique >90 mmHg ou traitement par anti-hypertenseurs ; syndrome néphrotique : protéinurie des 24 heures >3g et albuminémie <30g/L. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été calculé selon l'équation modifiée MDRD (modification of Diet in Renal Disease) (48). La maladie rénale chronique (MRC) a été définie selon les KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (49).

Le diagnostic de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et de myélome multiple (MM) a été défini selon l'IMWG (International Myeloma Working Group) (50, 51), et la macroglobulinémie de Waldenström a été définie selon des critères internationaux (52). La réponse hématologique (RH) a été évaluée selon l'IMWG pour les patients avec un MM symptomatique (Tableau 3) (51). Pour les patients avec une MGRS, les critères de réponse hématologique de l'International Society on Amyloidosis (ISA) de 2012 ont été retenus (Tableau 4) (53). La très bonne réponse partielle (Very Good Partial Response, VGPR) a été définie par l'obtention d'une différence entre la chaîne légère impliquée et la non impliquée de moins de 40mg/L, ou par la diminution de plus de 90% du taux de chaîne légère, respectivement chez les patients avec MGRS ou MM symptomatique. Pour les 2 patients sans taux de chaînes légères libres sériques (FLC) disponible, la RH a été évalué sur la diminution du pic monoclonal (51). La réponse rénale était définie selon les critères de l'ISA, par une diminution de 50% de la protéinurie des 24 h (la protéinurie devait être initialement >0.5g/24h), sans augmentation du DFGe de plus de 25% (Tableau 5) (53). Les patients présentant une protéinurie initiale <0.5g/24h qui ont présenté une amélioration du DFGe estimé de plus de 25% sont considérés comme répondeurs rénaux (11).

L'étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki.

Réponse complète - <i>Complete response (CR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation du sérum et des urines négative • disparition de tout plasmocytome des tissus mous • moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Réponse complète stricte - <i>Stringent complete response (sCR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse complète comme décrite ci-dessus • associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal • absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence
Très bonne réponse partielle (TBRP) - <i>Very good partial response (VGPR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse • ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP) - <i>Partial response (PR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique • et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h • Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. • Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. • En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.

Tableau 3 : critères de réponse du myélome multiple selon l'IMWG.

Adapté de Kyle et al. *Leukemia* 2009

Réponse complète - <i>Complete response (CR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation sanguine et urinaire négative • Ratio FLC normal
Très bonne réponse partielle (TBRP) - <i>Very good partial response (VGPR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • dFLC < 40 mg/L
Réponse partielle (RP) - <i>Partial response (PR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de > 50 % de la dFLC
Non réponse (NR)	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de diminution de > 50 % de la dFLC

Tableau 4 : critère de réponse hématologique selon l'International Society of Amyloidosis.

Adapté de Palladini et al. *Journal of Clinical oncology*, 2011

5.2.2. *Etude anatomopathologique*

Toutes les biopsies rénales ont été préparées pour analyse en microscopie optique (MO) et immunofluorescence (IF), comme précédemment décrit (54). Pour la MO, les coupes ont systématiquement été colorées par le rouge Congo et examinées en lumière polarisée. La fibrose interstitielle, l'atrophie tubulaire et la sclérose vasculaire ont été gradées selon un score semi-quantitatif sur une échelle de 0 à 3+. L'IF a été réalisée sur des coupes congelées de 3 µm en utilisant des anticorps polyclonaux couplés à la fluorescéine isothiocyanate (FITC), spécifiques des chaînes lourdes α , γ et μ , et des chaînes légères κ et λ (Dakopatts, Glostrup, Danemark). Les sous classes des chaînes lourdes γ ont été étudiées en IF indirecte en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$ (clones NL16, GOM2, ZG4, RJ4), ainsi que les premiers (CH1) et seconds (CH2) domaines constant de $\gamma 1$ (clones TM15 et G7C, Birmingham, Royaume Uni). L'anticorps secondaire est un anticorps polyclonal de lapin anti-souris, couplé à la FITC (Immunotech, Marseille, France). Des biopsies bronchiques et hépatiques ont été réalisées chacune chez un patient, avec étude en MO et IF, utilisant les mêmes anticorps que décrits précédemment. L'analyse de la biopsie rénale en microscopie électronique a pu être réalisée chez 12 patients. Des sections ultra-fines ont été réalisées et analysées avec un microscope électronique JEM-1010 (Tokyo, Japon) (54).

5.2.3. *Analyses hématologiques et immunologiques*

Des analyses de la moelle osseuse, par frottis de moelle ou biopsie ostéo-médullaire ont été réalisées chez tous les patients. Le sérum et les urines ont été systématiquement étudiés par électrophorèse conventionnelle et immunofixation. Une analyse en western blot du sérum a

été réalisée chez 7 patients, en utilisant les mêmes anticorps pour les sous classe d'immunoglobulines et les domaines constants des chaînes lourdes (55). Les dosages des chaînes légères libres sériques (FLC) ont été suivis de manière systématique chez 47 patients (Binding site, Birmingham, Royaume Uni). Le ratio FLC anormal a été défini comme un ratio $\kappa/\lambda < 0,26$ ou $> 1,65$.

5.2.4. *Analyses statistiques*

Les données sont exprimées en médianes avec interquartiles pour les valeurs continues, et en fréquence avec pourcentage pour les valeurs quantitatives. Un test exact de Fischer, et un test de Mann-Whitney ont été respectivement utilisés pour la comparaison des valeurs qualitatives et continues. L'analyse de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan Meier, en utilisant le test du log-rank pour la comparaison des groupes à l'état de base. Un $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel GraphPadPrism version 5.1 (GraphPad Software, San Diego, Etats-Unis, 2007). Une analyse multivariée de régression logistique a été secondairement utilisée pour identifier les facteurs associés à la réponse rénale.

5.2. Résultats

5.2.1. *Données initiales rénales et hématologiques*

Quarante-neuf patients (27 hommes, 22 femmes, âge médian 64 ans [54.8-71.4]) atteints d'une MDIM (LCDD n=35, HCDD n=12, LHCDD n=2) ont été inclus. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 6.

Au diagnostic, le taux de créatinine sérique médian est de 190 $\mu\text{mol/L}$ (143-238). Vingt-quatre patients (49%) se sont présentés avec une MRC stade 1-3, et 25 (51%) avec une MRC

stade 4-5, incluant 9 patients en hémodialyse. La médiane de protéinurie des 24h est de 1,5g (1,0-4,3), avec une albuminémie médiane de 35g/L (30,5-41,0). Trente six patients (73,4%) ont une hématurie, 36 (73,4%) ont une hypertension artérielle, et 8 (16,3%) ont un syndrome néphrotique. Dix patients (LCDD n=8, HCDD n=2) ont une protéinurie <0,5g/24h. En excluant ces patients, la protéinurie médiane est de 2,5 g/24h (1,3-5,2). Les patients avec HCDD ont un taux sanguin d'albumine significativement plus bas (30 [25-33] versus 36.9 g/L [32-42], $p<0.05$), et présentent plus fréquemment un syndrome néphrotique (41.7% versus 8.6%, $p<0.05$) que ceux atteints de LCDD. L'étude de la moelle osseuse a montré une infiltration par plus de 10% de plasmocytes chez 33 patients, et une infiltration lymphoplasmocytaire compatible avec une maladie de Waldenström chez un patient. Un composant monoclonal sérique (IgG, n=20; IgA, n=3; IgM, n=2, IgD, n=1; LC seules, n=22) a été détecté chez tous les patients (Tableau 6). Les 47 patients testés ont un ratio FLC anormal, avec augmentation du taux de chaîne légère κ (n=35, 71.5%), ou λ (n=12, 25%). Les 2 patients sans dosage de FLC disponibles ont un pic monoclonal IgG quantifiable.

Le diagnostic hématologique est une MGRS chez 38 patients (78%), un myélome multiple symptomatique (incluant 4 myélomes à chaîne légère kappa) chez 10 patients (20%) et une macroglobulinémie de Waldenström dans 1 cas. Tous les patients atteints de HCDD ont un ratio de FLC sérique anormal. L'étude en western blot est disponible pour 7 patients atteints d'HCDD, et retrouve une Ig monoclonale sérique correspondant à une IgG1 (n=6) ou une IgG4 (n=1) avec délétion du CH1 dans tous les cas.

	Tous	LCDD	HCDD	LHCDD
Patients (n=)	49	35 (71,5%)	12 (24,5%)	2 (4%)
Age (années)	64 (55-71)	63 (54-68)	67 (59-74)	54 (55-56)
Homme/femme ratio	1,2	0,9	3	1
Données hématologiques				
MGRS (n=)	38 (78%)	27 (77%)	11 (91,2%)	0
Myélome symptomatique (n=)	10 (20%)	7 (20%)	1 (8,3%)	2 (100%)
Maladie de Waldenström	1 (2%)	1 (3%)	0	0
FLC anormales (κ/λ)	35 (71%) /12	28/7	6/4	1/1

	(24%)			
Manifestations rénales				
Créatinine sérique (μmol/L)	190 (143-238)	232 (165-422) *	155 (134-177)	156 (139-173)
Hématurie (n=)	36 (73,4%)	23 (66%)	11 (91,7%)	2 (100%)
Syndrome néphrotique (n=)	8 (16,3%)	3 (8,6%)*	5 (41,7%)	0
Protéinurie des 24h, g	1,5 (1,0-4,3)	1,5 (0,9-4,8)	2 (1-5,4)	3 (2,5-3,5)
Albuminémie, g/L	35 (31-41)	37 (32-42) *	30 (25-33)	36 (34-38)
Hypertension artérielle (n=)	36 (73,4%)	23 (66%)	11 (91,7%)	2 (100%)
Hémodialyse au diagnostic (n=)	8 (16,7%)	7 (20%)	1 (8,33%)	0
Manifestations extra-rénales				
Atteinte cardiaque (n=)	5 (10%)	5 (14%)	0	0
Atteinte hépatique (n=)	1 (2%)	0	1 (8,3%)	0
Schémas thérapeutiques				
Nombre de cures (n=)	4,5 (3-6)	4 (3-6)	6 (5-6)	6,5 (5-8)
BD (n=)	25 (51%)	20 (57%)	6 (50%)	0
CyBorD (n=)	18 (36,7%)	12 (34%)	5 (41,7%)	1 (50%)
BTd (n=)	5 (10%)	3 (8,6%)	1 (8,33%)	1 (50%)
BRD (n=)	1 (2%)	1 (2,9%)	0	0
HDM/ASCT (n=)	18 (36,7%)	13 (37%)	3 (25%)	2 (100%)

Tableau 6 : caractéristiques clinico-démographiques des patients.

*p<0.05, comparaison entre LCDD et HCDD ou LHCDD

LCDD = light chain deposition disease; HCDD = heavy chain deposition disease; LHCDD = light and heavy chain deposition disease; TBM = tubular basement membrane; GBM = glomerular basement membrane

5.2.2. Atteintes extra-rénales

En échocardiographie transthoracique, 6 patients présentent un épaississement du septum interventriculaire (épaisseur médiane du septum en diastole 15,5 mm [15-16.8]), suggérant une cardiomyopathie hypertrophique associé à la MDIM. Le taux de base de Nt-proBNP est de 5428 pg/mL (4817-21500), avec une troponine T de 0,5 μg/L (0,25-0,57). Deux patients présentent un syndrome du canal carpien. Le dépôt d'Ig monoclonale a été authentifié par biopsie chez 2 patients. Un patient atteint de trouble ventilatoire obstructif et de kystes pulmonaires bilatéraux diffus a été diagnostiqué comme atteint d'une LCDD pulmonaire. En MO et en IF, des dépôts linéaires de κ ont été observés le long des membranes bronchiolaires et artériolaires. Un patient atteint d'HCCD présentant une cytolysse et une cholestase présente sur sa biopsie hépatique un épaississement des murs sinusoidaux, dus à des dépôts linéaires amorphes de chaînes lourdes γ au niveau des espaces de Disse.

5.2.3. Données de pathologie rénale

Le diagnostic de MDIM a été porté sur la biopsie rénale pour 48 patients, et sur la biopsie bronchique pour 1 (Tableau 7). En MO, les lésions les plus fréquentes sont un épaississement diffus de la membrane basale tubulaire (n=36, 75%), et la glomérulosclérose nodulaire (n=31, 64,6%), qui est plus fréquemment observée chez les patients atteints d'HCDD. Seize patients (32,6%) présentent une hypertrophie mésangiale, et 33 (67%) ont des lésions artériolaires, incluant de la fibrose intinale (n=27), et/ou des dépôts dans la media des artérioles (n=6). Une fibrose interstitielle modérée à sévère est présente chez 17 (35,4%) patients (Figure 6-7). Trois patients atteints de LCDD avec un myélome symptomatique sous-jacent présentent de nombreux cylindres dans les lumières des tubes distaux, avec en IF un marquage en LC monotypique, avec la même spécificité que pour les marquages des membranes basales tubulaires et glomérulaires. En IF, des dépôts monotypiques linéaires d'Ig (κ , n=23; λ , n=11, γ , n=10; α , n=2; $\gamma+\lambda$, n=1; $\gamma+\kappa$, n=1) sont observés le long des membranes basales tubulaires dans tous les cas. Vingt-deux patients (46%) présentent aussi des dépôts monotypiques mésangiaux glomérulaires et/ou le long des capillaires, et 10 (20%) présentent des dépôts linéaires le long des myocytes artériolaires (Figure 6C). Chez les 10 patients atteints de HCDD γ , l'analyse des sous classes de chaînes lourdes γ a montré en IF indirecte des dépôts monoclonaux de $\gamma 1$ (n=9) et $\gamma 4$ (n=1), avec délétion de CH1 dans tous les cas (Figure 7B et 7C).

L'étude ultrastructurale disponible chez 12 patients, a montré des dépôts poudreux, électrons-denses, le long des membranes basales tubulaires dans tous les cas, associés à des dépôts amorphes mésangiaux et/ou de la membrane basale glomérulaire chez 9 patients, et des artérioles dans 3 cas (Figure 6D 7D).

Un épaississement diffus de la membrane basale tubulaire avec dépôts monotypiques linéaires κ (n=7), λ (n=1) ou $\gamma 1$ (n=2), associé avec une fibrose interstitielle modéré à sévère, est

observé chez les 10 patients avec protéinurie <0,5g au diagnostic. Parmi eux, 6 présentent une glomérulosclérose nodulaire focale, associée à des lésions vasculaire sévères, avec dépôts glomérulaire de chaînes légères κ (n=4), ou $\gamma 1$ (n=2).

	Tous	LCDD	HCDD	LHCDD
Nombre de patients (n=)	48	34 (71%)	12 (25%)	2 (4%)
Microscopie optique, n=(%)				
Glomérulosclérose nodulaire	31 (64,6%)	20 (59%)	10 (83%)	2 (100%)
Fibrose interstitielle /Atrophie tubulaire				
<i>légère/modérée</i>	26 (54%)	16 (48%)	8 (66,6%)	2 (100%)
<i>sévère</i>	17 (35,4%)	14 (42%)	3 (25%)	0
Artériosclérose				
<i>légère/modérée</i>	30 (62,5%)	22 (65%)	7 (58%)	2 (100%)
<i>sévère</i>	3 (6,25%)	2 (6%)	1 (8,3%)	0
Tubulopathie myélomateuse associée	3 (6,25%)	3 (8,8%)	0	0
Immunofluorescence, n=(%)				
Dépôts linéaires TBM	48 (100%)	35 (100%)	12 (100%)	2 (100%)
Dépôts linéaires GBM	22 (46%)	11 (32%)	10 (83%)*	2 (100%)*
Isotype chaîne légère (κ/λ)	-	23/11	-	1/1
Isotype chaîne lourde/sous-classe	-	-	$\gamma 1$ (n=9), $\gamma 4$ (n=1), α (n=2)	$\gamma 1$ (n=2)
Microscopie électronique, n=(%)				
Dépôts GBM	10/12	3/3	7/9	-
Dépôts TBM	12/12	3/3	9/9	-

Tableau 7 : caractéristiques anatomopathologiques des patients.

*p<0.05, comparaison entre LCDD et HCDD ou LHCDD

Abréviations: LCDD = light chain deposition disease; HCDD = heavy chain deposition disease; LHCDD = light and heavy chain deposition disease; TBM = tubular basement membrane; GBM = glomerular basement membrane

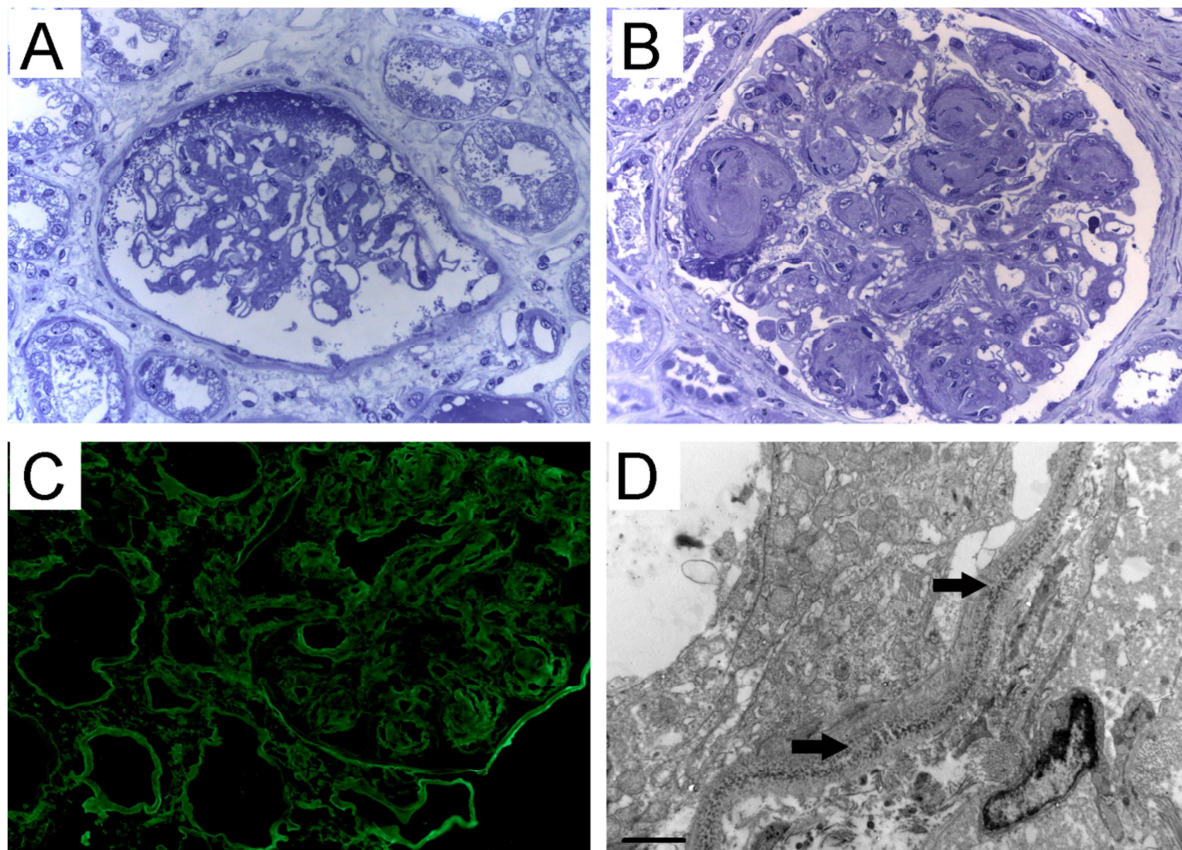


Figure 6 : histologie de la LCDD.

(A, B) Microscopie optique, bleu de Toluidine (grandissement x400). Coupe corticale rénale montrant (A) glomérule avec modification ischémique et expansion mésangiale diffuse, (B) glomérulosclérose nodulaire. (C) Immunofluorescence (marquage anti-Kappa, x400). Dépôts linéaires kappa dans le mésangium, le long des membranes basales tubulaires et de la capsule de Bowman. Pas de marquage observé avec les chaînes alpha, gamma, mu ou lambda (non représenté). (D) Microscopie électronique, grandissement x1200 (barre=1 μ m). Dépôts linéaires électrons denses impliquant la partie externe de la membrane basale tubulaire (flèches).

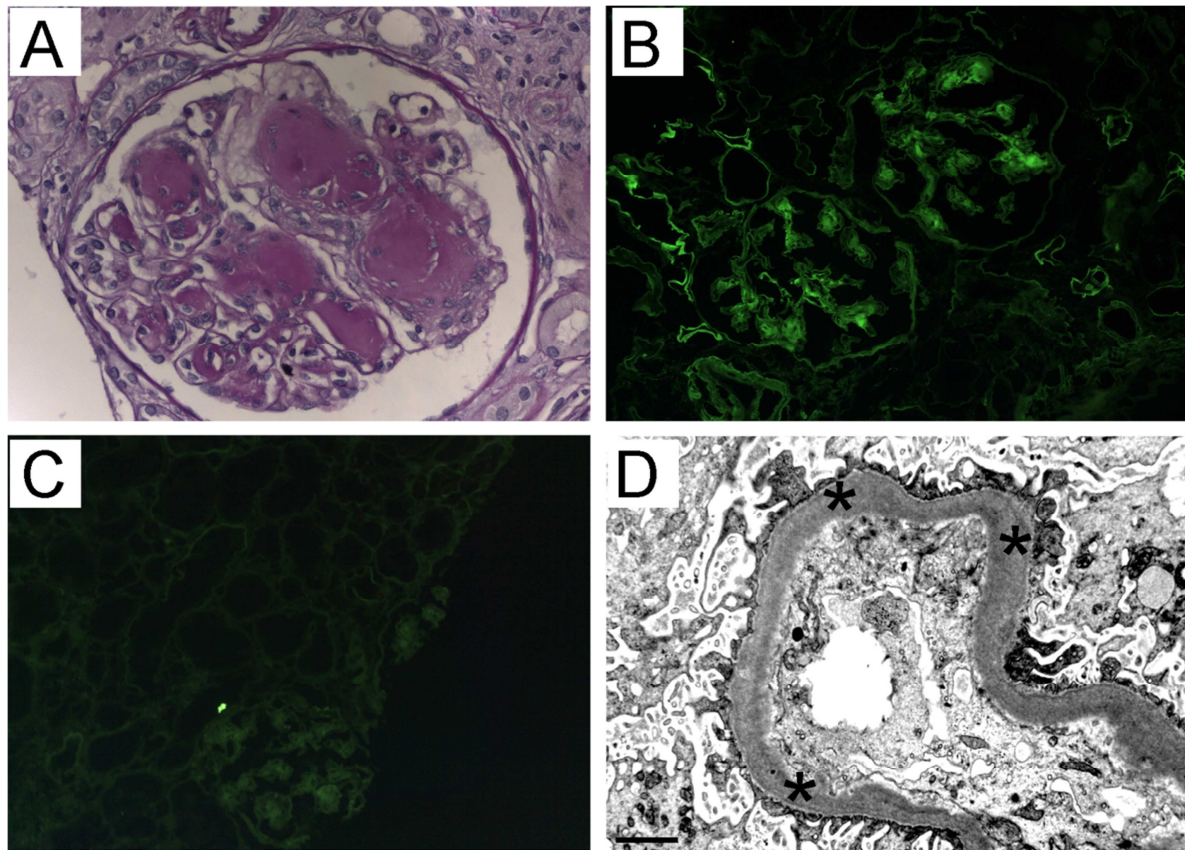


Figure 7 : Biopsie rénale d'un patient avec maladie des dépôts de chaînes lourdes α . (A) microscopie optique, coloration au PAS (grandissement x400). Coupe de cortex rénal montrant de la glomérulosclérose nodulaire, avec dépôts mésangiaux diffus, double contour de la membrane basale glomérulaire, mesangiolyse avec dilatation anévrysmale de la lumière des capillaires (flèches), et hypercellularité mésangiale modérée. (B, C) Immunofluorescence avec marquage anti- α (B), anti κ (C) (grandissement x400). Des dépôts linéaires de chaînes lourdes α ont été observés au niveau mésangial et le long des membranes basales tubulaires (B), alors qu'aucun marquage significatif n'était observé les chaînes légères κ (C) et λ , ou les chaînes lourdes γ ou μ (non montré). (D) microscopie électronique, grandissement x6000 (barre=2mm). Dépôts électrons-denses diffus le long de la partie interne de la membrane basale glomérulaire (astérisques).

5.2.4. Schémas de traitement

Tous les patients ont reçu un schéma à base de bortezomib, en première ligne dans 38 cas (77,5%). Le bortezomib ($1,3\text{mg}/\text{m}^2$ IV) a été administré soit de manière bihebdomadaire aux jours 1-4-8-11 (cycles de 21 jours, n=30), soit de manière hebdomadaire aux jours 1-8-15-22 (cycles de 28 jours, n=19). Une médiane de 4,5 (3-6) cures a été administrée. Les associations suivantes ont été utilisées : bortezomib-dexaméthasone (BD, n=25), bortezomib-endoxan-dexaméthasone (CyBorD, n=18), bortezomib-thalidomide-dexaméthasone (BTD, n=5), et

bortezomib-lenalidomide-dexamethasone (BRD, n=1). Une intensification thérapeutique par du melphalan 200mg/m² (n=6) ou 140mg/m² (n=12) suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (HDM/ASCT) a été réalisée chez 18 patients (36,7%) (Tableau 6). Comparativement au reste de la cohorte, les patients ayant reçu une HDM/ASCT sont significativement plus jeunes (âge médian 56,4 [51-63] vs 67 [59-75] ans, p<0,05), mais le taux de créatinine sérique (médiane 200 µmol/L [158-405] vs 226µmol/L [134-321], p=0.33) et la fréquence de myélome symptomatique (5/18 [28%] vs 5/31 [16%], p=0.46) ne sont pas statistiquement différents.

5.2.5. Toxicité liée au traitement

Les schémas à base de bortezomib étaient bien tolérés. Six patients ont développé une neuropathie périphérique grade 1, mais n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Après 3 cures de CyBorD, un homme de 85 ans en hémodialyse a présenté un tableau neurologique central suggérant une encéphalopathie, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

5.2.6. Réponse et évolution

Après traitement par schémas à base de bortezomib, la réponse hématologique globale est de 91% (40/44 patients évaluable). Parmi eux, 31 patients (70,4%) présentent une réponse complète (RC) (n=5), ou une très bonne réponse partielle (VGPR) (n=26). Le taux de réponse hématologique est similaire entre les patients avec MGRS ou myélome symptomatique, et entre les patients LCDD, HCDD ou LHCDD respectivement (Tableau 8). Parmi les 38 patients traités par bortezomib en première ligne (n=38), un patient en VGPR après bortezomib a rechuté au niveau hématologique et rénal 4,4 ans après la fin du traitement. Parmi les 11 patients ayant reçu du bortezomib en rechute, 4 (incluant 1 VGPR, 1 RP, et 2

stables) ont rechuté après la fin du traitement, avec un délai moyen de 8,8 ans.

Le taux de réponse hématologique et rénal, ainsi que le délai « traitement progression » est similaire entre les patients traités ou non par HDM/ASCT. (8,4 ans vs 8,1 ans) (Tableau 8).

Vingt-six patients (53%) ont eu une réponse rénale (Tableau 8 et 9), avec une diminution du taux médian de créatinine sérique de 190 μ mol/L (143-238) à 167 μ mol/L (140-263), soit une amélioration médiane du DFGe de 35% (Tableau 1, Figure 8). Le taux médian de protéinurie des 24 heures a diminué de 1,5 (1,0-4,3) à 0,2g (0,2-0,8). Les modalités de traitement ne sont pas différentes chez les patients qui ont ou non une réponse rénale, y compris le nombre de cure (4 vs 5, $p=0,45$) et le type de traitement (BD seul [42% versus 59%, $p=0,39$], ou CyBorD/BD+thalidomide/lenalidomide [58% versus 41%, $p=0,39$]), respectivement. Le taux de réponse rénal est similaire entre les patients qui ont reçu du bortezomib en première ligne ou à la rechute. Le taux de réponse rénale est significativement plus élevé chez les patients en MRC 1-3 comparé à ceux en MRC 4-5 (71 et 36% respectivement, $p=0,02$). Les patients n'ayant pas eu de réponse rénale ont un DFGe significativement plus bas au diagnostic comparativement aux répondeurs rénaux (20.6 [11.4-28.3] versus 30.9 mL/min/1.73m² [18.7-40.1], respectivement, $p<0,05$). Cinq des 10 patients avec protéinurie <0,5g/24h au diagnostic ont eu une réponse rénale. Les 3 patients qui présentaient une tubulopathie myélomateuse associée à la MDIM ont présenté une réponse rénale : le taux médian de créatinine sérique a baissé de 528 μ mol/L (373-644) à 185 μ mol/L (165-308), et la protéinurie des 24 heures est passée de 1,5g (0,7-3,2) à 0,2 (0,1-0,2). Sur les 9 patients dialysés au diagnostic, 1 est décédé, et 1 a pu être sevré de dialyse 22 mois après la fin du traitement. Deux patients ont progressé vers l'insuffisance rénale terminale et ont débuté l'hémodialyse 6 et 120 mois après le diagnostic (Figure 8A). Trois patients avec LCDD ont reçu une allogreffe de rein 20, 48 et 60 mois après le diagnostic. Au jour de la transplantation, 2 patients présentent une réponse hématologique complète et 1 une VGPR. Un patient a développé une néphropathie chronique

du transplant qui a mené à la perte du greffon après 3 ans, sans mise en évidence de récurrence de la maladie sur des biopsies de greffons à 12 et 30 mois. Chez les 2 autres patients, les biopsies protocolaires à 1 an n'ont pas révélé de dépôt d'Ig monoclonale sur le greffon, dont la fonction est préservée à respectivement 1 et 2 ans post greffe.

Les patients avec réponse rénale présentent une meilleure survie rénale que les patients sans réponse rénale (respectivement 100 et 58%, $p=0,05$) (Figure 8C).

La réponse rénale est fortement corrélée à la réponse hématologique (Tableau 9). Tous les patients répondeurs rénaux présentent une réponse hématologique. De plus, la réponse rénale est associée à un taux de dFLC < 40 mg/L en fin de traitement : 22 patients sur 31 (71%) avec une dFLC < 40 mg/L en fin de traitement ont une réponse rénale, alors que seulement 4/18 (22%) avec une dFLC > 40 mg/L en avait ($p=0,001$). De même, la réduction de dFLC de plus de 90% est corrélée avec la réponse rénale : 23 patient sur 34 (67,7%) ayant une baisse de dFLC de plus de 90% en fin de traitement ont une réponse rénale, alors que seulement 3/15 (20%) des patients avec une réduction de moins de 90% de dFLC en fin de traitement présentent une réponse rénale ($p=0,004$). Seulement 2 patients en réponse partielle hématologique (avec diminution de la dFLC respectivement de 60 et 80%), ont une réponse rénale.

Les paramètres suivant ont été inclus dans l'analyse multivariée des facteurs influençant la réponse rénale : âge, DFGe et protéinurie des 24h au diagnostic, nécessité de dialyse au diagnostic, myélome symptomatique, HDM/ASCT, réduction de dFLC > 90% et dFLC < 40 mg/L en fin de traitement. Seul l'obtention d'une dFLC < 40 mg/L en fin de traitement est indépendamment associé à la réponse rénale (OR=1.04, 95CI [0.99-1.09]).

Le suivi médian était de 54 mois (10-84). Au jour de la censure, 21 patients présentent une MRC stade 1-3, 22 patients ont une MRC stade 4-5, 8 d'entre eux nécessitant de l'hémodialyse, et 2 patients ont un greffon rénal fonctionnel. Cinq patients, comprenant 4

patients hémodialysés chronique, sont décédés durant le suivi après une médiane de 3 mois (2-5,5) après le diagnostic (Figure 8B). Les causes de décès sont une infection sévère (n=4) et un cancer épidermoïde de primitif inconnu (n=1). A 10 ans, le taux de survie global estimé est meilleur chez les patients présentant une réponse rénale comparativement aux autres (100% vs 78%, p=0,03) (Figure 8D).

	Tous (n=49)	LCDD (n=35)	HCDD (n=12)	LHCDD (n=2)
Réponse hématologique, n=(%)*				
RC	5 (11,5%)	3 (9,7%)	2 (18,2%)	
VGPR	26 (59%)	19 (61,3%)	5 (45,5%)	2 (100%)
RP	9 (20,5%)	7 (22,6%)	2 (18,2%)	
NR	4 (9%)	3 (9,7%)	1 (9,1%)	
Réponse rénale, n=(%)	26 (53%)	18 (51%)	7 (58%)	2 (100%)
Données au dernier suivi				
Créatinine sérique, µmol/L	167 (140-263)	168 (144-259)	132 (112-164)	122 (113-132)
Protéinurie des 24h, g	0,2 (0,2-0,8)	0,2 (0,2-0,9)	0,2 (0,1-0,7)	0,1 (0,0-0,7)
IRCT, n=(%)	9 (18,4%)	7 (11,4%)	2 (16,7%)	0
Décès, n=(%)	5 (10%)	3 (8,5%)	2 (16,7%)	0
Tolérance				
Neuropathie, n=(%)	6 (12,5%)	3 (8,6%)	3 (25%)	0
Suivi, mois	54 (10- 84)	60 (7-84)	22 (11-32)	6 (4,8-7,2)

Tableau 8 : tableau récapitulatif des réponses hématologiques et rénales.

* Evaluable chez 44 patients (LCDD n=31, HCDD n=11, LHCDD n=2)

LCDD = light chain deposition disease; HCDD = heavy chain deposition disease; LHCDD = light and heavy chain deposition disease; RC = Réponse complète; VGPR = very good partial response= très bonne réponse partielle; RP = Réponse partielle; NR = non réponse; IRCT = insuffisance rénale chronique

	Non répondeurs rénaux (n=23)	Répondeurs rénaux (n=26)	p
Age, années	67 (59-73)	61 (54-67)	0,14
Homme, n=(%)	13 (57%)	14 (54%)	1
Myélome symptomatique, n=(%)	5 (22%)	5 (19%)	1
Protéinurie des 24h, g	1 (0,5-2,9)	1,5 (1-4,6)	0,32
DFGe au diagnostic, mL/min/1,73m ²	20,6 (11,4-28,3)	30,9 (18,7-40,1)	0,045
DFGe<30mL/min au diagnostic, n=(%)	14 (61%)	9 (35%)	0,08
Dialyse au diagnostic, n=(%)	7 (30%)	1 (4%)	0,02
dFLC au diagnostic	640 (129-1,831)	299 (125-1,292)	0,54
HDM/ASCT, n=(%)	6 (26%)	12 (46%)	0,23
dFLC<40 mg/L post traitement, n=(%)	9 (39%)	22 (85%)	0,001
Reduction de la dFLC >90% post-traitement, n=(%)	10 (43%)	23 (88%)	0,004

Tableau 9 : analyse univariée des facteurs prédictifs de réponse rénale.

DFGe= débit de filtration glomérulaire estimé; dFLC = differential free light chains=taux différentiel de chaînes légères; HDM/ASCT = haute dose de melphalan suivi d'une autogreffe de cellules souches

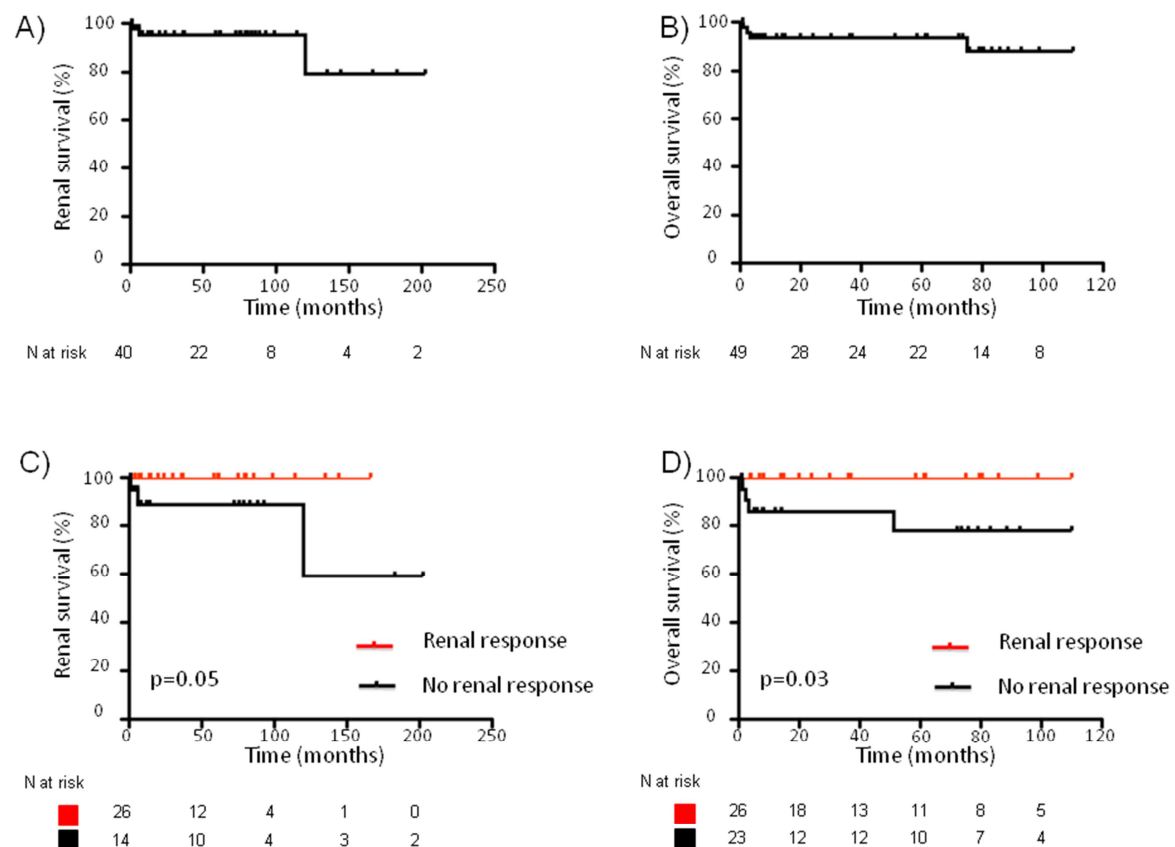


Figure 8 : analyse de survie

(A) analyse de la survie rénale par une courbe de Kaplan-Meier. (B) analyse de la survie globale par une courbe de Kaplan-Meier. (C) analyse comparative, par courbe de Kaplan-Meier, de la survie rénale entre les patients répondeurs rénaux et les non répondeurs rénaux. (D) analyse comparative, par courbe de Kaplan-Meier, de la survie globale entre les patients répondeurs rénaux et les non répondeurs rénaux. Pour la survie rénale, l'étude a été réalisée sur les 40 patients à risque au début du traitement, c'est à dire en excluant les 9 patients en hémodialyse au diagnostic.

VI DISCUSSION

Nous rapportons ici l'expérience française concernant 49 patients atteints de MDIM traités par des schémas à base de bortezomib. A notre connaissance, cela représente la plus grosse série de patients MDIM traités avec des nouvelles molécules efficaces dans le myélome.

Les données cliniques et démographiques de nos patients sont similaires aux précédentes études, avec une prépondérance d'hommes, et une majorité des patients dans leur 6^{ème} décennie.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de MDIM a été porté sur la biopsie rénale, qui montrait les lésions caractéristiques de la maladie, c'est à dire des dépôts linéaires amorphes d'Ig monoclonales le long des membranes basales tubulaires, associée de manière commune avec des dépôts glomérulaires et artériolaires (6-8). Bien que la majorité des patients présentaient des symptômes glomérulaires, seulement 16,3% des patients avaient un syndrome néphrotique. De plus, 10 patients présentaient une MDIM sans protéinurie significative, suggérant que l'indication de la biopsie rénale doit être large chez les patients avec gammopathie monoclonale et insuffisance rénale inexpliquée, même en l'absence de symptôme glomérulaire (11). De plus, l'inclusion de ce sous type récemment décrit (11) de patients sans protéinurie explique que la médiane du taux de protéinurie des 24h retrouvée dans notre étude (1,5g/24h) soit inférieure aux taux de 4,1g retrouvés dans l'étude de Nasr et al. et de 2,7g/L dans l'étude de Pozzi et al. (8). En effet, en excluant ces 10 patients, la médiane de protéinurie des 24 h est plus proche de celles publiées, en l'occurrence 2,5g/24h.

Dans notre cohorte, 78% des patients présentent une pathologie clonale indolente sous jacente, compatible avec une MGRS. Dans les séries précédentes, la prévalence du myélome multiple variait de 58 à 65% selon la définition utilisée pour le diagnostic. Mais la prévalence de myélome symptomatique, définie par les critères CRAB (50) n'était généralement pas donnée (6-8, 29). Ces données confirment que ce sont des particularités physico-chimiques des Ig, plutôt que la masse tumorale, qui sont impliquées dans les propriétés néphrotoxiques

des Ig monoclonales dans les MDIM, ainsi que dans la majorité des MGRS. En accord avec Nasr et al. (7), tous les patients testés pour le taux sérique de FLC ont des résultats anormaux, alors qu'un composant monoclonal n'est détecté par électrophorèse et immunofixation du sang et des urines que dans 67% des cas. Cela suggère que le dosage des FLC sériques doit être considéré comme outils diagnostic chez les patients de plus de 50 ans se présentant avec une insuffisance rénale. De manière intéressante, tous les patients avec HCDD ont un taux anormal sérique de FLC au diagnostic. Parmi eux, 7 patients qui ont obtenu une réponse rénale après bortezomib ont présenté de manière concomitante une réponse hématologique basée sur le taux sérique de FLC. L'intérêt du dosage des FLC sériques dans le suivi thérapeutique des HCDD doit être confirmé par de plus grandes séries.

Le traitement optimal de la MDIM reste encore à préciser. Un consensus d'expert récent recommande que la chimiothérapie dans la MDIM soit adaptée à la nature du clone B responsable de la sécrétion de l'Ig monoclonale toxique, et que les schémas à base de bortezomib soient utilisés en première ligne chez les patients avec dyscrasie plasmocytaire (23). Néanmoins, peu de données sont actuellement disponibles en terme d'impact sur la survie rénale et globale des patients atteints de MDIM. L'efficacité et la tolérance du bortezomib dans la MDIM a été uniquement rapporté dans des cas où le bortezomib apparaissait être efficace pour traiter une récurrence de LCDD sur un greffon rénal, ou une LCDD se présentant sous forme d'insuffisance rénale aiguë (30, 33, 34, 56, 57). Dans notre expérience, les schémas à base de bortezomib sont très efficaces, avec un taux de réponse hématologique global de 91%, incluant 70,4% de réponse supérieure ou égale à VGPR. La réponse hématologique prolongée est associée à une survie de 100% à 85 mois. En contraste, la survie médiane des patients était de 49 (6) et 54 mois (8) dans les 2 plus grandes séries publiées avant l'ère des nouvelles thérapies du myélome. De plus, les schémas à base de bortezomib ont aussi permis une franche amélioration du pronostic rénal. Alors que le temps

médian de recours à la dialyse était de 22 mois dans une large série historique (8), la médiane de survie rénale n'était pas atteinte dans notre cohorte. La moitié des patients ont eu une réponse rénale, avec seulement 2 progressant vers l'insuffisance rénale terminale. Par ailleurs, les patients avec réponse rénale présentaient, à 10 ans, une survie globale significativement meilleure que les patients sans réponse rénale laissant suggérer que la réponse rénale est un objectif thérapeutique majeur dans la MDIM. Par ailleurs, un taux de réponse rénale meilleur qu'attendu a été observé chez les patients avec MDIM et tubulopathie myélomateuse associées, alors que le groupe de Lin et al. rapporte des taux de survie rénale et globale extrêmement faible dans cette situation (6). Ces résultats sont compatibles avec l'efficacité connue des schémas à base de bortezomib dans la tubulopathie myélomateuse, où ils induisent des taux élevés de réponse hématologique, souvent complète et rapide, permettant d'éviter l'hémodialyse chez plus de 60% des patients (58-61). On peut noter qu'un patient avec une LCDD pure a été sevré de dialyse 22 mois après l'obtention d'une réponse hématologique. Il n'est pas possible de prouver que la réponse rénale retardée corresponde à un catabolisme des Ig déposées après la suppression du clone sécrétant l'Ig monoclonale toxique (62, 63).

Dans notre série, la réponse rénale est associée de manière indépendante à l'obtention d'un taux de dFLC<40mg/L après traitement, laissant suggérer que la qualité de la réponse hématologique influence le pronostic rénal dans les MDIM, comme dans l'amylose AL (53). Néanmoins, les patients se présentant avec une MRC stade 1-3 au diagnostic ont une probabilité de réponse rénale plus haute que ceux en MRC 4-5. Chez ces derniers, l'indication de chimiothérapie doit être pesée en fonction de l'âge, de la présence de symptômes extra-rénaux et de l'éligibilité du patient à la greffe rénale. Bien que peu de données soient disponibles sur la transplantation rénale dans les MDIM, il a été précédemment établi que la récurrence de la maladie est quasiment constante si la maladie hématologique sous-jacente n'est pas contrôlée, et que cela cause la perte du greffon de manière quasi constante (27). Trois

patients ont bénéficié d'une transplantation rénale, tous avec une RC ou VGPR au jour de la transplantation. Aucun n'a présenté de rechute hématologique, ou rénale d'après les biopsies protocolaires de suivi. Obtenir une réponse hématologique prolongée avant greffe apparaît alors comme un facteur pronostic favorable pour la survie du greffon rénal.

Nos données supportent l'utilisation du bortezomib en première ligne, puisqu'un seul patient sur 38 a rechuté après traitement en première ligne, comparé à 4/11 patients traités à la rechute. Le profil de tolérance est bon, avec nécessité d'interruption du traitement chez uniquement un patient au cours du suivi. De plus, le bortezomib a été administré de manière intraveineuse et bihebdomadaire chez la majorité des patients. L'adaptation des schémas chez les patients les plus fragiles, avec des injections sous cutanées, et/ou sur un rythme hebdomadaire, pourrait être envisagé pour réduire la toxicité (60).

Dans cette série rétrospective, les schémas à base de bortezomib ne sont pas standardisés. Le traitement par CyBorD, qui ne nécessite pas d'adaptation de dose en situation d'insuffisance rénale, a été bien toléré et associé à un taux élevé de réponse hématologique et rénale. Des études récentes dans l'amylose AL (64-66) ont montré la supériorité du schéma CyBorD chez les patients atteints d'une amylose cardiaque grave (stade 3 de la Mayo Clinic), comparativement au BD. Bien que le schéma CyBorD apparaisse être une stratégie prometteuse dans le traitement des MDIM, les modalités précises de traitement par chimiothérapie dans les MDIM restent à définir. L'HDM/ASCT est aussi bien tolérée dans notre cohorte, alors qu'une augmentation de la morbi-mortalité a été rapportée après cette procédure chez les patients atteints de myélomes multiples avec insuffisance rénale chronique, en particulier chez ceux nécessitant une thérapie de suppléance rénale (29, 30). Dans notre étude le taux de réponse et la durée de la réponse sont similaires chez les patients qui ont bénéficié ou non d'HDM/ASCT. De plus, le taux de réponse hématologique apparaît similaire après HDM/ASCT et traitement à base de bortezomib, laissant suggérer que

l'indication d'HDM/ASCT chez les patients MDIM avec insuffisance rénale avancée doit être attentivement évaluée (23).

VII CONCLUSION

En résumé, les schémas à base de bortezomib apparaissent être très efficaces dans les MDIM, permettant une amélioration significative de la survie globale et rénale des patients, comparativement aux séries historiques. La détection précoce des MDIM, permettant la mise en route rapide d'un traitement, est requise pour préserver la fonction rénale et éviter la progression systémique. L'obtention d'un taux de dFLC < 40 mg/L après traitement apparaît comme un facteur prédictif fort de réponse rénale, suggérant que l'efficacité du traitement doit être évaluée sur les dosages répétés de taux sérique de FLC, comme dans l'amylose AL.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kobernick SD, Whiteside JH. Renal glomeruli in multiple myeloma. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1957;6(5):478-85. Epub 1957/09/01.
2. Sanchez LM. DOMZ CA: Renal patterns in myeloma. Annals of internal medicine. 1960;52:44-54. Epub 1960/01/01.
3. TT A. Light chain deposits in multiple myeloma. Laboratory Investigation. 1974(30).
4. Randall RE, Williamson WC, Jr., Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. The American journal of medicine. 1976;60(2):293-9. Epub 1976/02/01.
5. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney international. 2015. Epub 2015/01/22.
6. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2001;12(7):1482-92. Epub 2001/06/26.
7. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2012;7(2):231-9. Epub 2011/12/14.
8. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42(6):1154-63. Epub 2003/12/05.
9. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. Kidney international. 1994;46(4):965-72. Epub 1994/10/01.
10. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2001;12(7):1558-65. Epub 2001/06/26.
11. Sicard A, Karras A, Goujon JM, Sirac C, Bender S, Labatut D, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2014;29(10):1894-902. Epub 2014/03/13.
12. Denoroy L, Deret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. Immunology letters. 1994;42(1-2):63-6. Epub 1994/09/01.
13. Khamlichi AA, Rocca A, Touchard G, Aucouturier P, Preud'homme JL, Cogne M. Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease: evidence from an experimental model. Blood. 1995;86(10):3655-9. Epub 1995/11/15.
14. Bellotti V, Stoppini M, Merlini G, Zapponi MC, Meloni ML, Banfi G, et al. Amino acid sequence of k Sci, the Bence Jones protein isolated from a patient with light chain deposition disease. Biochimica et biophysica acta. 1991;1097(3):177-82. Epub 1991/10/21.
15. Rocca A, Khamlichi AA, Aucouturier P, Noel LH, Denoroy L, Preud'homme JL, et al. Primary structure of a variable region of the V kappa I subgroup (ISE) in light chain deposition disease. Clinical and experimental immunology. 1993;91(3):506-9. Epub 1993/03/01.

16. Ganeval D, Noel LH, Preud'homme JL, Droz D, Grunfeld JP. Light-chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney international*. 1984;26(1):1-9. Epub 1984/07/01.
17. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C(H)1. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(3):519-28. Epub 1999/03/12.
18. Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, Justrabo E, Cogne M, Chauffert B, et al. Brief report: heavy-chain deposition disease. *The New England journal of medicine*. 1993;329(19):1389-93. Epub 1993/11/04.
19. Khamlichi AA, Aucouturier P, Preud'homme JL, Cogne M. Structure of abnormal heavy chains in human heavy-chain-deposition disease. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1995;229(1):54-60. Epub 1995/04/01.
20. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE, Huang ZQ, Sanders PW. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *The American journal of pathology*. 1995;147(2):375-85. Epub 1995/08/01.
21. Herrera GA, Russell WJ, Isaac J, Turbat-Herrera EA, Tagouri YM, Sanders PW, et al. Glomerulopathic light chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastructural pathology*. 1999;23(2):107-26. Epub 1999/06/16.
22. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-5. Epub 2012/10/11.
23. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-90. Epub 2013/10/11.
24. Alchi B, Nishi S, Iguchi S, Shimotori M, Sakatsume M, Ueno M, et al. Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(7):1487-91. Epub 2005/04/21.
25. Gerlag PG, Koene RA, Berden JH. Renal transplantation in light chain nephropathy: case report and review of the literature. *Clinical nephrology*. 1986;25(2):101-4. Epub 1986/02/01.
26. Horike K, Takeda A, Otsuka Y, Inaguma D, Goto N, Watarai Y, et al. A case of recurrent light chain deposition disease after living-related renal transplantation - detailed process of the recurrence. *Clinical transplantation*. 2012;26 Suppl 24:64-9. Epub 2012/07/07.
27. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(1):147-53. Epub 2004/01/09.
28. Tanenbaum ND, Howell DN, Middleton JP, Spurney RF. Lambda light chain deposition disease in a renal allograft. *Transplantation proceedings*. 2005;37(10):4289-92. Epub 2006/01/03.
29. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney international*. 2004;65(2):642-8. Epub 2004/01/14.
30. Tovar N, Cibeira MT, Rosinol L, Sole M, de Larrea CF, Escoda L, et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *European journal of haematology*. 2012;89(4):340-4. Epub 2012/06/14.

31. Telio D, Shepherd J, Forrest D, Zypchen L, Barnett M, Nevill T, et al. High-dose melphalan followed by auto-SCT has favorable safety and efficacy in selected patients with light chain deposition disease and light and heavy chain deposition disease. Bone marrow transplantation. 2012;47(3):453-5. Epub 2011/04/19.
32. Petrakis I, Stylianos K, Mavroei V, Vardaki E, Stratigis S, Stratakis S, et al. Biopsy-proven resolution of renal light-chain deposition disease after autologous stem cell transplantation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(6):2020-3. Epub 2010/02/06.
33. Gharwan H, Truica CI. Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure. Med Oncol. 2012;29(2):1197-201. Epub 2011/04/12.
34. Kaposztas Z, Kahan BD, Katz SM, Van Buren CT, Cherem L. Bortezomib successfully reverses early recurrence of light-chain deposition disease in a renal allograft: a case report. Transplantation proceedings. 2009;41(10):4407-10. Epub 2009/12/17.
35. Lupas A, Flanagan JM, Tamura T, Baumeister W. Self-compartmentalizing proteases. Trends in biochemical sciences. 1997;22(10):399-404. Epub 1997/11/14.
36. Baumeister W, Walz J, Zuhl F, Seemuller E. The proteasome: paradigm of a self-compartmentalizing protease. Cell. 1998;92(3):367-80. Epub 1998/02/26.
37. Gottesman S, Maurizi MR, Wickner S. Regulatory subunits of energy-dependent proteases. Cell. 1997;91(4):435-8. Epub 1997/12/09.
38. Larsen CN, Finley D. Protein translocation channels in the proteasome and other proteases. Cell. 1997;91(4):431-4. Epub 1997/12/09.
39. Fukasawa H. The role of the ubiquitin-proteasome system in kidney diseases. Clinical and experimental nephrology. 2012;16(4):507-17. Epub 2012/06/12.
40. Yew PR. Ubiquitin-mediated proteolysis of vertebrate G1- and S-phase regulators. Journal of cellular physiology. 2001;187(1):1-10. Epub 2001/03/10.
41. Naujokat C, Hoffmann S. Role and function of the 26S proteasome in proliferation and apoptosis. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 2002;82(8):965-80. Epub 2002/08/15.
42. Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B1 precursor protein and the activation of NF-kappa B. Cell. 1994;78(5):773-85. Epub 1994/09/09.
43. Mayo MW, Wang CY, Cogswell PC, Rogers-Graham KS, Lowe SW, Der CJ, et al. Requirement of NF-kappaB activation to suppress p53-independent apoptosis induced by oncogenic Ras. Science. 1997;278(5344):1812-5. Epub 1997/12/31 23:42.
44. Chen Z, Hagler J, Palombella VJ, Melandri F, Scherer D, Ballard D, et al. Signal-induced site-specific phosphorylation targets I kappa B alpha to the ubiquitin-proteasome pathway. Genes & development. 1995;9(13):1586-97. Epub 1995/07/01.
45. Migliazza A, Lombardi L, Rocchi M, Trecca D, Chang CC, Antonacci R, et al. Heterogeneous chromosomal aberrations generate 3' truncations of the NFKB2/lyt-10 gene in lymphoid malignancies. Blood. 1994;84(11):3850-60. Epub 1994/12/01.
46. Berenson JR, Ma HM, Vescio R. The role of nuclear factor-kappaB in the biology and treatment of multiple myeloma. Seminars in oncology. 2001;28(6):626-33. Epub 2001/12/12.
47. Cusack JC, Jr., Liu R, Houston M, Abendroth K, Elliott PJ, Adams J, et al. Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: implications for systemic nuclear factor-kappaB inhibition. Cancer research. 2001;61(9):3535-40. Epub 2001/04/28.
48. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Annals of internal medicine. 1999;130(6):461-70. Epub 1999/03/13.

49. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. Epub 2002/03/21.
50. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57. Epub 2003/06/05.
51. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73. Epub 2006/07/21.
52. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-5. Epub 2003/04/30.
53. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4541-9. Epub 2012/10/24.
54. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney international*. 2002;62(5):1764-75. Epub 2002/10/10.
55. Beaume A, Brizard A, Dreyfus B, Preud'homme JL. High incidence of serum monoclonal Igs detected by a sensitive immunoblotting technique in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1994;84(4):1216-9. Epub 1994/08/15.
56. Kastiris E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Ziropiannis P, Hadjikonstantinou V, Dimopoulos MA. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*. 2009;94(2):300-2. Epub 2008/12/11.
57. Moiz A, Javed T, Garces J, Staffeld-Coit C, Paueksakon P. Late recurrence of light chain deposition disease after kidney transplantation treated with bortezomib: a case report. *The Ochsner journal*. 2014;14(3):445-9. Epub 2014/09/25.
58. LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, Lentzsch S, Mitsiades CS, Mitsiades N, et al. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer research*. 2002;62(17):4996-5000. Epub 2002/09/05.
59. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, Poulaki V, Tai YT, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood*. 2003;101(6):2377-80. Epub 2002/11/09.
60. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):431-40. Epub 2011/04/22.
61. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(26):2609-17. Epub 2003/06/27.
62. Nambirajan A, Bhowmik D, Singh G, Agarwal SK, Dinda AK. Monoclonal gammopathy of renal significance with light-chain deposition disease diagnosed postrenal transplant: a diagnostic and therapeutic challenge. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(3):375-9. Epub 2014/12/03.
63. Patel K, Dillon JJ, Leung N, Bombach AS, Appel GB, D'Agati V, et al. Use of bortezomib in heavy-chain deposition disease: a report of 3 cases. *American journal of kidney*

diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2014;64(1):123-7. Epub 2014/03/13.

64. Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, Hawkins PN, Roussel M, Morel P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica*. 2014;99(9):1479-85. Epub 2014/05/27.

65. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119(19):4391-4. Epub 2012/02/15.

66. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119(19):4387-90. Epub 2012/02/15.

RESUMES ET MOT CLES

Résumé français

La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MDIM) est une complication rare des proliférations plasmocytaires monoclonales, définie par des dépôts rouge Congo négatifs, de chaînes légères (LCDD), lourdes (HCDD), ou les 2 (LHCDD), le long des membranes basales. L'atteinte rénale est quasi constante. Les stratégies thérapeutiques, incluant des inhibiteurs du protéasome, sont mal définies. Nous avons analysé de manière rétrospective 49 patients atteints de MDIM ayant reçu une médiane de 4.5 cure d'un schéma à base de bortezomib ($1.3\text{mg}/\text{m}^2$)+dexaméthasone (BD, n=25), BD+cyclophosphamide (n=18), ou BD+thalidomide ou lenalidomide (n=6). L'hémopathie sous jacente est une gammopathie monoclonale de signification rénale (n=38), un myélome symptomatique (n=10) ou une maladie de Waldenström (n=1). La réponse hématologique globale, basée sur la différence entre la chaîne légère impliquée et la non impliquée (dFLC) est de 91%. Après 54 mois de suivi médian, 5 patients sont décédés, et 2 ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. La réponse rénale a été obtenue chez 26 patients (53%), avec 35% d'amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), et 86% de diminution de la protéinurie des 24h. Les facteurs prédictifs de la réponse rénale sont : DFGe $>30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ avant traitement, et dFLC $<40\text{mg}/\text{L}$ après traitement. En analyse multivariée, seule l'obtention d'une dFLC $<40\text{mg}/\text{L}$ était associée à la réponse rénale (OR= 1.04, 95CI: 0.99 - 1.09).

Dans les MDIM, les traitements à base de bortezomib apparaissent sûres et efficaces quand introduits de manière précoce. La réponse hématologique basée sur la dFLC est un facteur pronostique indépendant de réponse rénale.

Mots clés Français : Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales, gammopathie monoclonale de signification rénale, immunoglobuline monoclonale, bortezomib, chaînes légères libres.

Abstract:

Monoclonal immunoglobulin (Ig) deposition disease (MIDD) is a rare complication of plasma cell disorders, defined by linear Congo red-negative deposits of monoclonal light chain (LCDD), heavy chain (HCDD) or both (LHCDD) along basement membranes. Renal involvement is prominent. Treatment strategies, including the impact of novel anti-myeloma agents remain poorly defined. We retrospectively studied 49 MIDD patients who received a median of 4.5 cycles of intravenous Bortezomib ($1.3\text{mg}/\text{m}^2$) +dexamethasone (BD) (n=25), BD+cyclophosphamide (n=18), or BD+thalidomide or lenalidomide (n=6). The hematological diagnosis was monoclonal gammopathy of renal significance (n=38), symptomatic multiple myeloma (n=10), and Waldenström macroglobulinemia (n=1). The overall hematologic response rate, based on the difference between involved and uninvolved serum free light chains (dFLC), was 91%. After median follow-up of 54 months, 5 patients had died and 2 had reached end-stage renal disease. Renal response was achieved in 26 patients (53%), with 35% increase in median eGFR and 86% decrease in median 24-hour proteinuria. Predictive factors of renal response were pre-treatment eGFR $>30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ and post-treatment dFLC $<40\text{mg}/\text{L}$. By multivariate analysis, achievement of post-treatment dFLC $<40\text{mg}/\text{L}$ was the sole predictive factor of renal response (OR= 1.04, 95CI: 0.99 - 1.09).

In MIDD, bortezomib-based therapy is safe and efficient when introduced early after diagnosis. dFLC response is a favorable prognostic factor for renal survival.

Keywords: Monoclonal immunoglobulin deposition disease, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal immunoglobulin, bortezomib, free light chains

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'école de médecine
75270 Paris CEDEX 06**